

Genen en messen bij de behandeling van het ovariumcarcinoom

Citation for published version (APA):

Kieback, D. G. (2002). *Genen en messen bij de behandeling van het ovariumcarcinoom*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/spe.20021122dk>

Document status and date:

Published: 22/11/2002

DOI:

[10.26481/spe.20021122dk](https://doi.org/10.26481/spe.20021122dk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

**Genen en messen bij
de behandeling van het
ovariumcarcinoom**

Colofon

Basisontwerp en realisatie: Unigraphic, Universiteit Maastricht

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur of uitgever.

Genen en messen bij de behandeling van het ovariumcarcinoom

Rede

Uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
Hoogleraar Gynaecologie aan de Universiteit Maastricht
op 22 november 2002

door

Dr. D.G. Kieback



Universiteit Maastricht

Genen en messen bij de behandeling van het ovariumcarcinoom

Mijnheer de Rector Magnificus
Zeer geachte Dames en Heren,

In deze inaugurele rede wil ik de actuele en toekomstige ideeën voor therapie van het epitheliale ovariumcarcinoom bespreken. Het ovariumcarcinoom staat op de derde plaats van gynaecologische maligniteiten wat de incidentie betreft, maar het is de gynaecologische maligniteit met de hoogste mortaliteit. Wereldwijd wordt deze ziekte per jaar bij 191.000 vrouwen gediagnosticeerd (Riman, T et al., 1998; Runnebaum, IB et al., 2001). In Noord-Amerika worden in 2002 23.300 nieuwe patiënten verwacht en het overlijden van 13.900 vrouwen (American Cancer Society, Facts and Figures 2002). Er zijn grote regionale verschillen, het lijkt vooral een ziekte van de westerse wereld te zijn.

Gebied	Frequentie per 100,000 vrouwen per jaar
Noord-Europa	19
West-Europa	18
Noord- Amerika	16
Oost-Europa	14
Zuid-Europa	11
Voormalige Sovjet-Unie	10
Zuid-Amerika	6
Japan	6
China	5
Zuid-Afrika	4
Centraal-Amerika	4
Noord-Afrika	3
West-Afrika	3
Zuid-Azië	3
Australië/Nieuw-Zeeland	1

Behalve erfelijk mutaties (b.v. van de BRCA1 of BRCA2 genen) zijn er ook vele levensstijl gerelateerde risico's bekend. Bijvoorbeeld voeding met veel dierlijke vetten en adipositas. Maar ook het "reproductive beha-

vior" is van belang, zo beïnvloeden ovulatoire cycli het risico ongunstig en heeft de pil een beschermende werking (Riman, T et al., 1998).

Dit carcinoom wordt meestal in een laat stadium (FIGO III of IV) gediagnosticeerd, omdat er geen specifieke vroege symptomen zijn. Zoals met elk carcinoom is er een rechtstreeks verband tussen tumorstadium en prognose (Schmidt-Matthiesen, H et al., 2000).

FIGO-Stadium		5-year survival rate	Frequentie
I	a	83,5%	27,7%
	b	79%	
	c	73%	
II	a	64%	11,0%
	b,c	58%	
III	a,b,c	23%	44,7%
IV		14%	16,6%

Ook al is de prognose, door nieuwe operatietechnieken en nieuwe chemotherapeutica, verbeterd, toch heeft tegenwoordig niet meer dan 40% van de patiënten met een ovariumcarcinoom een reële kans de ziekte langer dan vijf jaar te overleven. Er is dus veel ruimte voor verbetering.

Deze 40% is niet hoog, toch wijst dit er op hoe bijzonder de eigenschappen van het ovariumcarcinoom zijn: Er is geen ander carcinoom met intra-abdominale uitbreiding bekend, waar door middel van operatie plus chemotherapie de patiënt een reële kans krijgt.

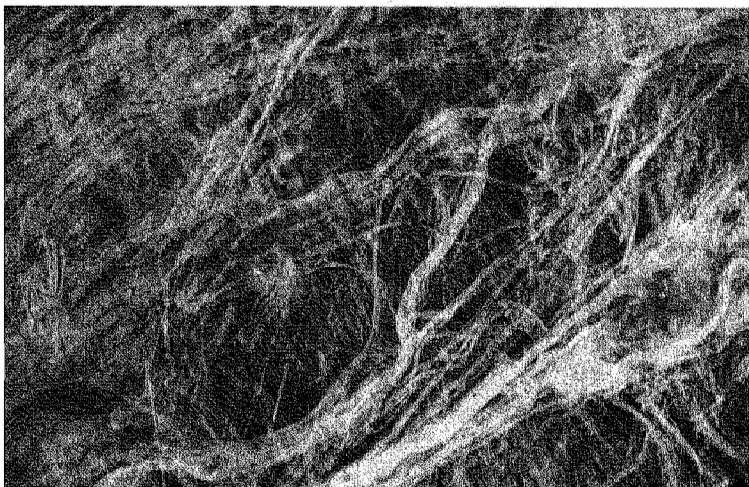
Heden is de "gouden standaard", wat de primaire therapie betreft, het operatief verwijderen van de tumor gevolgd door chemotherapie met een combinatie van carbo- of cisplatine en een taxane.

De therapie van het ovarium carcinoom - de rol van de chirurgie

Bij verdenking op een kwaadaardige aandoening van de ovaria zal over het algemeen een exploratieve laparotomie worden verricht. De bedoeling van deze ingreep is tweeledig: zowel de uitbreiding van de ziekte vast te leggen als ook het volledig verwijderen van de macroscopisch zichtbare tumor. De ingreep omvat minimaal het verwijderen van uterus, ovaria en omentum. De operateur moet daarnaast rekening houden met het soms noodzakelijk zijn van:

- Multiple en/of uitgebreide dunne darm resectie
- Rectosigmoid resectie
- Uitgebreide dissectie van pelvine en/of para-aortale lymfklieren
- Verwijderen van het peritoneum (*peritoneal stripping*)
- Verwijderen van het oppervlak van het diafragma (*diaphragm stripping*)
- Resectie van de milt

Over het algemeen is de uitbreiding van deze tumor gedurende langere tijd vooral op intra-abdominale oppervlakken en treedt ingroei in andere organen eerst later op.



Het typische beeld van tumorgroei op het peritoneum.

Nieuwe instrumenten en operatietechnieken kunnen helpen deze oppervlakkige tumoren vroegtijdig te verwijderen en het bloedverlies te beperken. Voorbeelden van deze instrumenten zijn de CUSA (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator) en de Ligasure.

CUSA - Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator

- High frequency (23.000 Hz/34.000 Hz) ultrasonic vibrator
- Destroys tissue by cavitation
- Selectively destroys tissue with high water content
- Elastic fibres and collagen much less sensitive
- Simultaneous irrigation and aspiration

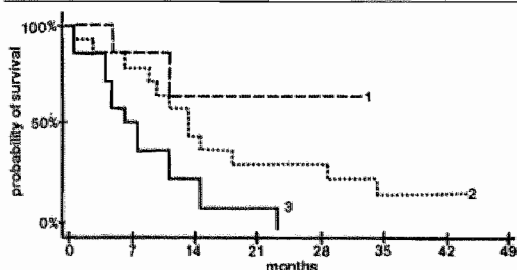
Ligasure

- Bipolar electrocoagulation (disposable inlay)
- "welding" of tissue - no necrosis
- independent from hemostatic mechanisms
- automatic measurement of resistance
- autostop after process is complete

Elk onderzoek sinds 1975 laat zien dat de kwaliteit van de primaire chirurgie het belangrijkste is voor de prognose (Bertelsen, K, 1990; Bristow, RE et al., 2002; Covens, AL, 2000; Delgado, G et al., 1984; Eisenkop, SM et al., 1998; Eisenkop, SM et al., 2001a; Eisenkop, SM et al., 2001b; Eisenkop, SM et al., 1992; Griffiths, CT, 1975; Hacker, NF et al., 1983; Hacker, NF et al., 1993; Neijt, JP et al., 1987). De overlevingsduur naar de aard van de primaire operatie weerspiegelt dit duidelijk:

	optimale debulking ($\leq 0,5$ cm)	suboptimale debulking
Hacker et al, 1983	18 months	6 months
Delgado et al, 1984	40 months	16 months
Neijt et al, 1987	41 months	21 months
Bertelsen 1990	50 months	18 months
Eisenkop et al, 1992	31 months	18 months
Range (16 articles)	18 - 72 months	6 - 26 months

Dat de levensverwachting afhankelijk is van de radicaliteit van de primaire operatie is ook grafisch duidelijk.



Probability of survival as a function of primary surgery (Hacker & van der Burg, 1993).
 optimal primary cytoreductive surgery (1: no residual tumor) and sub-optimal primary
 cytoreductive surgery (2: residual tumor ≤ 2 cm, 3: residual tumor > 2 cm)

Om verschillende redenen wordt soms primair met chemotherapie begonnen met de optie later (na drie cycli chemotherapie) te opereren (*interval debulking*). Opmerkelijk is dat in Europa hier veel vaker voor gekozen wordt dan in de VS. Terwijl in de VS rond 85% van patiënten met een ovariumcarcinoom primair optimaal wordt geopereerd, is dat in Europa slechts tussen de 20% en 30%. Deze getallen reflecteren het kleine aantal speciaal opgeleide gynaecologische oncologen die bij deze operatie binnen Europa betrokken zijn. Als echter alleen gekeken wordt naar die patiënten bij wie in het subspecialisme opgeleide gynaecologen betrokken werden, dan zijn de getallen voor Amerika en Europa vrijwel gelijk.

Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer FIGO Stage III/IV - Differences between Europe and USA

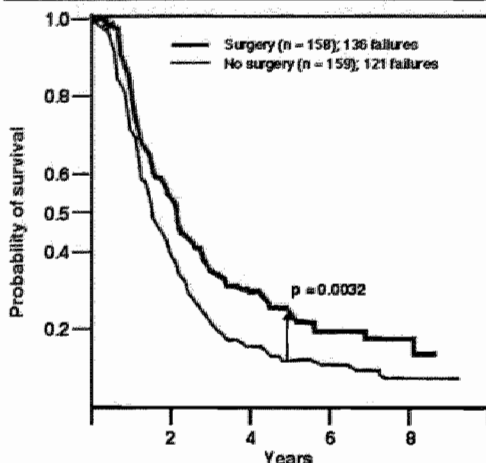
Size of Residual disease	Germany (AGO) and Austria	USA	UfK Freiburg (1999); n = 33	azM (01/2002 t/m 10/2002); n = 11
> 2cm		4 %	2 (6%)	1 (9%)
≤ 2 cm	66%	96%	31 (94%)	10 (91%)
≤ 1cm	38%	85%	27 (83%)	1 (91%)
0	20%	74%	23 (70%)	9 (82%)

Comprehensive Surgical evaluation (McGowan, L et al, 1985)

Gynecologic Oncologist	97%
Gynecologist	52%
General Surgeon	35%

Er zijn tot nu twee prospectieve onderzoeken verricht met het doel het belang van *interval debulking* te evalueren (Rose, PG et al, 2002; van der Burg, ME et al., 1995).

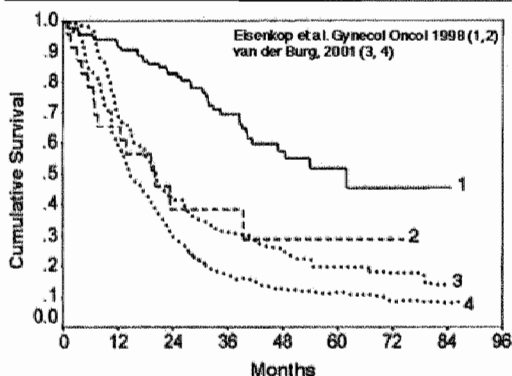
Bij een groot deel van de patiënten werd primair niet geprobeerd een optimale debulking uit te voeren, maar werden alleen bipten genomen. Patiënten die daarna een *interval debulking* ondergingen, leefden gemiddeld zes maanden langer dan patiënten zonder die operatie. ($p = 0,0032$)



Probability of survival as a function of interventional surgery (van der Burg, 1995)

Van der Burg et al zelf concluderen dat interval debulking alleen in vergelijking met patiënten zonder operatie een toegevoegde waarde heeft.

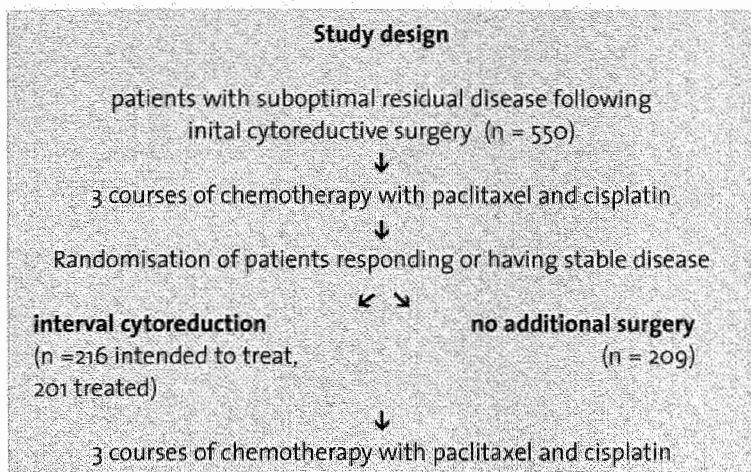
Toch wordt in Nederland vaak, met verwijzing naar dit onderzoek, de niet-optimale primaire operatie gerechtvaardigd, uitgevoerd door daarvoor niet speciaal opgeleide collegae in perifere ziekenhuizen. Bij deze interpretatie van dit onderzoek wordt echter vergeten dat de prognose door deze *interval debulking* niet op hetzelfde peil kan worden gebracht als de prognose na primaire volledige debulking.



Cumulative survival as a function of primary surgery.

(1) optimal primary cytoreductive surgery (no residual tumor), (2) sub-optimal primary cytoreductive surgery (residual tumor ≤ 1 cm), (3) secondary cytoreductive surgery and (4) no surgical intervention

Inmiddels wordt er een prospectief gerandomiseerd onderzoek gedaan naar de waarde van secundaire debulking bij patiënten bij wie de poging tot volledige primaire debulking mislukte (residual tumor > 1cm) (Rose, PG et al., 2002).



De resultaten vanuit dit onderzoek laten zien dat patiënten, ook na maximale inzet, maar met sub-optimale debulking als resultaat, geen voordeel van een tweede operatie hebben (Rose, PG et al., 2002).

Results		
	interval cytoreduction	no additional surgery
Median duration of survival	32 months	33 months
Median PFS	10.5 months	10.8 months

PFS: progression free survival

Bovendien maakt dit duidelijk, dat een speciale opleiding naast specialisering in de gynaecologie nodig is:

- De gynaecologisch-oncoloog kan niet worden vervangen door een chirurg.
- Een sub-specialisering naar "bekkenchirurg" is niet voldoende omdat voor een volledige debulking ook chirurgische deskundigheid noodzakelijk is in het gebied van de buik bóven het bekken.

Aan het einde gekomen van het eerste deel van mijn rede zou ik twee punten willen benadrukken:

- De prognose van patiënten met een ovarium carcinoom hangt rechtstreeks af van de volledigheid van de primaire operatie. Om dit soort ingrepen vergelijkbaar met de internationale standaard te verrichten, moeten de omstandigheden waaronder de operatie kan plaats vinden op het hoogste niveau zijn. De logische consequentie daarvan is dat óf de primaire zorg van patiënten met een ovariumcarcinoom gecentraliseerd moet worden, óf specialistische consultants in perifere ziekenhuizen (met de noodzakelijke voorzieningen) beschikbaar moeten zijn.
- De opleiding van specialisten tot gynaecologisch-oncoloog volgens internationale standaarden is belangrijk om onze patiënten gelijke kansen aan te bieden als patiënten in Noord-Amerika. Het is mijns inziens moeilijk uit te leggen dat een Nederlandse vrouw met een ovariumcarcinoom een slechtere prognose heeft dan haar collega-patiënt aan de andere kant van de oceaan.

Voor de afdeling obstetrie en gynaecologie in het azM hebben wij de ambitie om wat de patiëntenzorg en opleiding betreft, op dit niveau werkzaam te zijn en hier voor Nederland een speerpunt functie te gaan vervullen.

De rol van chemotherapie

Maar ook als wij de chirurgie zo goed mogelijk doen en met de gouden standaard chemotherapie (6 cycli taxanen/carboplatine) nabehandelen, komt toch 50% van de patiënten vroeg of laat met recidieven terug. Daarom wordt systematisch onderzoek gedaan naar het invoeren van nieuwe cytostatica en/of verbeteringen van de toedieningsweg (bij voorbeeld orale therapie met topotecan in plaats van intraveneuze applicatie; liposomale verpakking van doxorubicine etc). Dit onderzoek toetst in het algemeen de prognose (*progression free survival and overall survival*) en de kwaliteit van leven. Als er veelbelovende resultaten bij patiënten met een recidief ovariumcarcinoom worden gezien, wordt onderzocht of deze verbeteringen ook gelden voor de primaire situatie. Ook het verlengen van de primaire chemotherapie levert duidelijk iets op voor de prognose en kan daarom op zich misschien de resultaten van de primaire therapie verbeteren (Markman, M et al., 2002; Ozols, RF, 2002).

Study design

patients after completed primary therapy (cytoreductive surgery plus 6 cycles of carboplatin/paclitaxel) (n = 277)



Randomisation of patients with clinically defined complete response



3 additional cycles of paclitaxel

12 additional cycles of paclitaxel

(175 mg/m² every 28 days, dose reduction to 135 mg/m² secondary to peripheral neuropathy)

Results

	3 additional cycles	12 additional cycles
Median PFS	21 months	28 months
one-sided p-values for: unadjusted log-rank test):	0.0035	
for stratification factors adjusted Cox model:	0.0023	

Both p-values are in favor of the group receiving 12 additional cycles of paclitaxel. The hazard ratio for progression calculated from the Adjusted Cox Model is 2.31 (99% confidence interval of 1.08 - 4.94).

Since the prognosis for patients receiving 12 additional cycles of paclitaxel is significantly better than for those who received less, the study was closed by the SWOG Data and Safety Monitoring Committee for ethical reasons.

PFS: progression free survival

In dit verband is het interessant dat onze afdeling recent begonnen is met een internationaal *multicenter* onderzoek betreffende de combinatie Topotecan met carboplatine. Uit vergelijkend onderzoek tussen taxanen en Topotecan is bekend dat het therapeutisch effect gelijk is bij patiënten met een recidief ovariumcarcinoom. Maar Topotecan heeft het voordeel dat het geen neurotoxiciteit heeft en dat het oraal kan worden toegediend. Bovendien is het haarverlies duidelijk minder. Behalve de "gewoon" inclusie criteria is er nog te vermelden dat dit onderzoek alleen openstaat voor die patiënten die een optimale debulking hebben ondergaan (*residual tumor < 0,5 cm*).

In dit onderzoek worden zowel de verbetering van de prognose (*progression free survival and overall survival*) als ook de kwaliteit van leven getoetst.

A prospective, open label phase II study to evaluate the efficacy and safety of topotecan in combination with carboplatin as first-line chemotherapy in patients with ovarian cancer (SKF-104864A)

Rationale

To evaluate efficacy, feasibility and safety of topotecan administered once daily for five consecutive days every 21 days in combination with carboplatin AUC 5 administered on day 5 and a subsequent maintenance therapy with orally administered topotecan to boost synergistic effects of both drugs as first-line therapy in patients with ovarian cancer FIGO stage IC-IV.

Dosing Schedule

- 6 cycles intravenous initiation therapy (q 21 days) consisting of topotecan (d1 - 5) plus carboplatin (d5)
- 6 cycles oral maintenance therapy with single agent topotecan (d1 - 5, q 21 days)

study duration Incl. follow-up period: 2 years

Primary Objective: Progression Free Survival

Secondary Objective: Safety and quality of life

Zeker ook de patiënt voor wie geen genezing meer mogelijk is, moet kunnen profiteren van de intensieve samenwerking tussen artsen, verpleegkundigen, pijn-team, maatschappelijk werk en pastorale dienst. Kwaliteit van leven zal daarom in de therapeutische ontwikkelingen een belangrijke rol moeten blijven spelen.

Nieuwe concepten - moleculaire therapieën

Helaas blijkt het ovariumcarcinoom zeer snel resistent voor gewone cytostatica te kunnen worden. De therapeutische efficiëntie proberen wij dan ook te verhogen, en wel met moleculaire therapie.

Onafhankelijk van het betrokken orgaan laat elke tumorcel een reeks van karakteristieke afwijkingen zien (Hanahan, D et al., 2000).

Characteristics of Cancer Cells

- Self Sufficiency in growth signals
- Insensitivity to growth-inhibitory signals
- Escape from apoptosis
- Unlimited replicative potential
- Sustained angiogenesis
- Tissue invasion and metastasis

Er zijn nu nieuwe ideeën ontwikkeld, waarbij juist deze afwijkingen de basis vormen van additionele diagnostische mogelijkheden en therapieën.

Het proces van het overbrengen van de resultaten van basaal onderzoek naar de kliniek noemen we *translational research*.

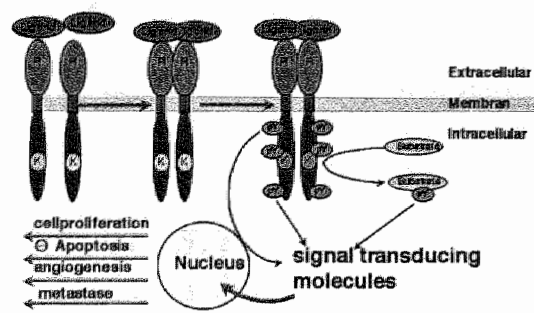
Een voorbeeld van deze research is de recente analyse van eiwitpatronen in het bloed van patiënten met ovariumcarcinoom (Petricoin, EF et al., 2002). Dit onderzoek toont aan dat met behulp van computer-gestuurde herkenning van verschillende eiwit-patronen, patiënten met een ovariumcarcinoom kunnen worden geïdentificeerd met een zekerheid van 95%. Met deze methode is het wellicht in de toekomst mogelijk dit voor bevolkingsonderzoek geschikt te maken en zo de vroege opsporing van ovariumcarcinomen dichterbij te brengen.

Er zijn vele nieuwe veelbelovende ontwikkelingen. Als voorbeelden zal ik twee nieuwe therapievormen toelichten, nieuwe vormen die inmiddels onderwerp zijn van klinisch onderzoek.

Terwijl iedere gewone cel groeifactoren voor proliferatie nodig heeft, is de proliferatie van kankercellen onafhankelijk van deze factoren. Toch is steeds overdracht van signalen via de receptoren van groeifactoren noodzakelijk (Gabriel, B et al., 2002).

Onlangs werden een tyrosine-kinase-remmer (Astra Zeneca, ZD 1839) en een antilichaam voor receptoren van epitheliale groeifactoren (Trastuzumab, Merck EMD 72000) ontwikkeld. Deze remmen op de een of andere manier specifiek de overdracht van informatie via de receptor voor de epitheliale groeifactor (EGF-R) en daardoor ook de celproliferatie.

EGF-R mediated Signaltransduction



dit receptortype zich niet alleen bevindt aan het oppervlak van kankercellen, maar ook aan dat van gezonde cellen, zijn er toch bijwerkingen. Het lijkt er echter op dat de bijwerkingen na intraveneuze toediening minder zijn dan bij oraal gebruik. Alhoewel er ook patiënten met een ovariumcarcinoom bij dit onderzoek betrokken waren, is het nog te vroeg om over de effectiviteit te oordelen.

Een andere manier om tumorcellen te elimineren is gentherapie (Kieback, D et al., in press). In het geval van het ovariumcarcinoom worden meestal replicatie-deficiënte adenovirussen gebruikt om het therapeutische gen in carcinoomcellen te brengen. Men geeft de voorkeur aan adenovirale (*adv*) vectoren om vele redenen:

- Het virus, oorzaak van gewone verkoudheid, is zelf zeer weinig agressief.
- De eigenschappen van het virus en het virale genoom zijn goed bekend. Dit is belangrijk voor de constructie van virale vectoren.
- Noch het virale genoom, en daarmee evenmin het therapeutische gen, worden in het genoom van de gastheercellen opgenomen. Er is vervolgens ook geen permanente genetische modificatie. Wij weten inmiddels ook dat het meervoudig toedienenvan intraperitoneale adenovirale gentherapie goed verdragen wordt en zelfs in aanwezigheid van anti-adenovirale antistoffen tot de productie van het therapeutisch eiwit leidt.

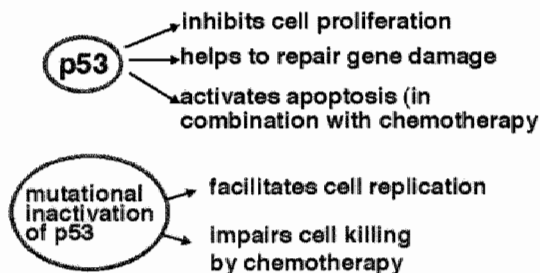
Characteristics of Adenoviral Vector

- about 8kb carrying capacity for foreign genes
- no permanent genetic change of the host cell - temporary expression of the transgene
- preference for epithelial cells but no natural tumor specificity
- depth of surface penetration limited to about 0.5 cm
- systemic application (intravenous) is accompanied by toxic reactions (especially from liver)
- activation of the immune system upon viral internalization
- in-vitro production of high amounts of viral vector possible

Natuurlijk zijn er ook nadelen van adenovirale vectoren, bijvoorbeeld de aan systemische applicatie gerelateerde toxische bijwerkingen, in het bijzonder voor de lever. Aangezien het ovariumcarcinoom heel lang een intraperitoneale ziekte is én gentherapie lokaal kan worden toegepast, is de systemische toxiciteit hier echter geen probleem.

De aangrijpingspunten voor gentherapeutische behandeling kunnen verschillend zijn, één van de mogelijkheden is herstel, of ten minste verbeteren, van gevoeligheid voor "gewone" chemo- en/of radiotherapie. Voor dit soort gentherapie (*gene replacement therapy*) is het tumor suppressor gen p53 gebruikt.

p53 as a therapeutic gene



Na hoopgevende bevindingen bij uitgebreid preklinisch-, en een klinisch-fase-I- onderzoek, vond onlangs een internationale *multicenter study* (phase II/III) plaats (Schering-Plough, SCH58500).

p53 Gene replacement therapy (SCH 58500) of Ovarian Cancer
Side effects in phase I trial

n = 36; 236 performed vs. 252 planned cycles

● Gene therapy alone (cycle 1)	
Fever	66 %
Abd. discomfort	56 %
Nausea	39 %
● Gene therapy + Chemotherapy (cycles 2+)	
Fever	75 %
Abd. Discomfort	70 %
Nausea	80 %

Aangezien er alleen patiënten met een bevestigde p53 mutatie in dit onderzoek konden worden opgenomen, en omdat het bepalen van gensequenties een tijdrovende zaak is, werd de gentherapie eerst vanaf de tweede cyclus toegevoegd.

Deze therapie werd over het algemeen goed verdragen en de bijwerkingen waren geen reden de dosering van chemo- en/of gentherapie aan te passen.

Helaas werd dit onderzoek, zonder opgave van reden, na de interim-analyse afgebroken. Helaas werden ook patiënten na een sub-optimale debulking (< 2cm) in dit onderzoek opgenomen, terwijl bekend is dat de adenovirale vector niet verder dan 0,5 cm kan penetreren. Dit is dan ook een voorbeeld hoe een goed onderzoeksídee tot een slecht einde kan worden gebracht.

Helaas is het nu echter onmogelijk om te beoordelen of dit concept van *gene-replacement* al of niet geschikt zou zijn voor de therapie van het ovariumcarcinoom, omdat de onderzoekopzet niet adequaat was. Toch heeft dit onderzoek ook leerzame aspecten, omdat het laat zien dat:

- klinische onderzoeksprotocollen niet alleen door de farmaceutische industrie ontwikkeld moeten worden.
- de meervoudig intraperitoneale applicatie van adenovirale vectoren mogelijk is zonder ernstige bijwerkingen.

Een tweede mogelijkheid voor een gentherapeutische behandeling is het uitbreiden van therapeutische opties door toevoegen van een nieuwe en unieke eigenschap.

Hiervoor wordt tot nu toe alleen het thymidine kinase (*tk*) gen, zoals dat voorkomt in het herpes simplex virus, (*hsv-tk*) in combinatie met virostatica, zoals aciclovir (*acv*), gebruikt (*Gene directed enzym-pro-drug*

therapy). Thymidine kinase in combinatie met aciclovir is alleen voor metabool actieve cellen toxisch. Het therapeutische effect wordt door het "bystander effect" verhoogd. Het *acv*-trifosfaat wordt aan naburige tumorcellen doorgegeven en is ook voor deze cellen toxisch zonder dat deze van tevoren worden geïnfecteerd. Dit is een belangrijke eigenschap van dit soort gentherapie daar men in het algemeen niet op een infectieratio van 100% kan rekenen. Een ander voordeel van deze therapie is de mogelijkheid het effect te reguleren omdat de expressie van *tk* in afwezigheid van de pro-drug (i.e. *acv*) geen effect heeft. Dit is een voordeel als de gentherapie al is gestart, maar de klinische situatie laat verdere behandeling niet toe, al dan niet in combinatie met onverwachte bijwerkingen: men kan eenvoudig stoppen met het toedienen van de pro-drug.

In samenwerking met klinische genetica, virologie, celbiologie en het centrum voor gentherapie hebben wij in Houston zo'n therapeutisch systeem ontwikkeld. Na uitgebreid onderzoek in weefselkweken en dierexperimenten naar de effecten van *adv-hsv-tk* gentherapie, hebben wij onlangs een klinische fase I studie verricht (Hasenburg, A et al., 2002a; Hasenburg, A et al., 2002b; Hasenburg, A et al., 2001; Hasenburg, A et al., 2000; Hasenburg, A et al., 1999; Tong, X et al., 1999; Tong, XW et al., 1997; Tong, XW et al., 1996; Tong, XW et al., 1998). Patiënten met een recidief van een ovariumcarcinoom kwamen in aanmerking voor dit onderzoek, als zij aan de inclusie-criteria voldeden. Aansluitend aan het postoperatieve herstel werd *adv-hsv-tk* gentherapie in combinatie met aciclovir en chemotherapie met topotecan toegepast.

Inclusion criteria:

primary criteria

- Diagnosis of epithelial ovarian carcinoma
- Stage I, II, III or IV disease
- Completed initial surgery and chemotherapy (cisplatin or carboplatin) and being off treatment for at least 6 weeks
- Clinical evidence of recurrent, progressive or residual disease
- Performance status of 0 or 1 by ECOG
- Tumor masses left after secondary debulking surgery of < 0.5 cm in diameter

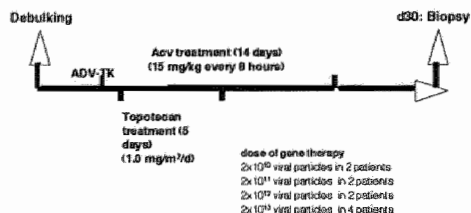
secondary criteria

- Adequate baseline organ function
- Adequate intraperitoneal distribution of liquid (flow study)

Exclusion criteria

- Acute infection
- HIV-positive serological tests study
- History of significant heart disease
- Inadequate intraperitoneal flow
- Pretreatment with Topotecan

De beperkte mogelijkheid van het adenovirus om in het tumorweefsel binnen te dringen was de reden voor optimale secundaire debulking. Gen- en chemotherapie werken in dezelfde richting en misschien zijn de effecten van beide therapieën meer dan de som (synergisme).

Phase I Study of ADV-TK in recurrent Ovarian Cancer
 - Time Course of treatment -


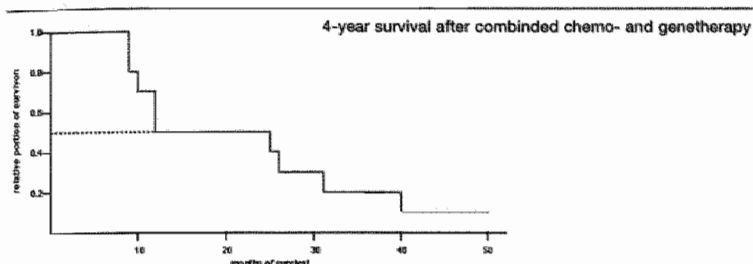
Zoals voor elke fase I onderzoek geldt, was het de bedoeling om de "dose-limiting toxicity" te toetsen, maar deze toxiciteit hebben wij gelukkig niet gezien.

Toxicities observed during combined gene- and chemotherapy

	dose level 1 (n = 2)				dose level 2 (n = 2)				dose level 3 (n = 2)				dose level 4 (n = 4)			
Grade	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Neutropenia			1	1			1	1			1	1	1	1	1	1
Thrombocytopenia	1					1		1					3			1
Thrombocytosis*										2					1	
Anemia		2				2					1		1	1	1	
GPT/ALT elevation	1								1				1			
Fever														1		
Infection		1								2			1		1	
Nausea	1				1				1				1			
Vomiting	1				1				1				1			
Diarrhea	1								1				2			
Periph. Edema	1				1								1			
Allergy						1										

* not included in NCI criteria

Natuurlijk hebben wij ook naar de betekenis voor de patiënten gekeken: de resultaten hebben ons niet teleurgesteld. Daarom willen we nu graag hier in Maastricht met een fase II onderzoek verder gaan om de effectiviteit van dit soort gentherapie te bevestigen.



Ondertussen hebben we in Maastricht mogelijkheden gevonden om de penetratie van het adenovirus te verhogen. Tevens hebben we verdere stappen gezet naar de ontwikkeling van een tumorspecifieke promotor.

Er is discussie of deze ontwikkelingen operatieve vaardigheden in de toekomst nog noodzakelijk maken. Het tegendeel is waar: Immunotherapie, receptorgebaseerde behandeling en gentherapie kunnen alleen optimaal werken als er een minimale tumorrest is.

Voor de behandeling van het ovariumcarcinoom is daarom ook in de toekomst uitgebreide kennis van operatie technieken en chemotherapie onontbeerlijk. Bovendien moet de moderne gynaecologische oncoloog én een deskundige zijn wat betreft de eigenschappen van kankercellen op moleculair niveau én moet hij nieuwe ideeën kunnen beoordelen. Deze eisen moeten in het opleidingsprogramma voor gynaecologische oncologen worden opgenomen.

Inderdaad zijn genen en messen als therapeutische opties bij de therapie van het ovariumcarcinoom complementair.

Artsen en natuurwetenschappers moeten in interdisciplinaire samenwerking een voortdurende en diepgaande dialoog voeren om patiënten met kanker in de toekomst betere kansen en betere kwaliteit van leven te geven. Dit zal door middel van "cancer centers" (in het azM het Zorgcentrum Oncologie) nog kunnen worden verbeterd.

Voor de patiënt zal het heel belangrijk zijn zich niet in de omgeving van een virtueel centrum te wanen, maar het zal voor haar vooral een dui-

delijk herkenbaar centrum voor individuele zorg moeten zijn. Maastricht in het bijzonder zou hiervan een landelijk voorbeeld kunnen worden.

Tenminste even belangrijk, immers de patiënt staat centraal, is het *care* aspect. Ik ben daarom heel gelukkig met de kwaliteit van de verpleegkundige ondersteuning in het azM. Bij alle toekomstige ontwikkelingen zal de medisch-verpleegkundige samenwerking onmisbaar blijven.

Dames en heren, leden van het College van Bestuur, Faculteitsbestuur en Raad van Bestuur van het azM, hartelijk wil ik U danken voor het vertrouwen in mij gesteld en de moeite die u hebt gedaan leidende tot mijn benoeming. U hebt een risico genomen om mij als Oosterbuur op deze leidinggevende positie te benoemen, ik hoop U er spoedig van te kunnen overtuigen, dat dit een weloverwogen risico is geweest. Bij de eerste contacten heeft Jelte de Haan een prominente rol gespeeld, waarvoor mijn dank. Hij heeft een internationaal gerenommeerde afdeling aan mij overgedragen.

There is no successful career without benevolent feedback and mentoring. I have been blessed to have met Prof. Carl Pauerstein, M.D., Chairman of the Department of Obstetrics and Gynecology at the University of Texas at San Antonio who became like a second father to me. His advice and support have been the beacon guiding me in all my endeavours.

I was also extremely fortunate to meet Prof. Bert O'Malley, M.D., Chairman of the Department of Cell Biology at Baylor College of Medicine in Houston, Texas. As a world renowned scientist he took me under his wing and introduced me to the intricacies of molecular biology, as a mentor and friend he taught me how to cope with success and failure in the experimental world and to follow my dreams.

To Prof J. Taylor Wharton, Chairman of The Department of Gynecologic Oncology I will always be grateful for the confidence he invested in me in making me the first foreigner allowed to complete the Gynecologic Oncology Fellowship at M.D. Anderson Cancer Center in Houston without prior American Board Certification.

Prof. Felix Rutledge, M.D., the retired Chairman from the same institution, became for me as for many the role model of the clinical Gynecologic Oncologist. His surgical skills and innovative thinking but above all his human qualities as a physician and mentor will continue to inspire me for my entire life and career. From Prof. Joe-Leigh Simpson, M.D., Chairman of Obstetrics and Gynecology at Baylor College of

Medicine in Houston, I learned how to combine active research with clinical duties. He also taught me important concepts of chairing a clinical department and as a friend continues to be one of my favourite resources for advice and discussions about the future of our specialty.

De hele afdeling obstetrie en gynaecologie, inclusief staf, assistenten en verpleging, hebben mij als nieuwkomer aangenaam verrast met een open, constructieve en vriendelijke bejegening. Frans Smits, mijn bijzondere dank voor jouw hulp zowel bij het bijbrengen van enig begrip voor de infrastructuur van het azM alsook voor de Nederlandse taal.

Ik noemde in het begin van dit dankwoord de risico's door de Besturen genomen bij mijn benoeming. Ook ik nam wellicht enig risico om naar Maastricht te komen. Mijn voordeel was echter dat ik kon vertrouwen op de intuïtie van mijn echtgenote: zij voelde direct dat de sfeer in Maastricht ons zou bevallen.

Lieve Christina, je hebt mij in de tijd dat we samen zijn door veel moeilijke situaties begeleid en mijn professionele ontwikkeling steeds liefdevol en zonder enig voorbehoud gesteund. Alle beslissingen, ook die om naar Maastricht te gaan, hebben we samen genomen waarbij jij vaak de last van de veranderingen op je schouders nam. Ik ben dan ook gelukkig en opgelucht dat je de verhuizing naar Maastricht achteraf als positief ervaart.

Jan und Sabrina, Ihr wart als Amerikaner und Deutsche schon immer Kinder von zwei Welten. Daß Ihr Eurem Papa immer so bereitwillig und mit positiver Einstellung begleitet habt, ist wirklich nicht selbstverständlich. Der Gedanke an Euch ist mir sowohl Freude als auch Verpflichtung, Eure Liebe gibt mir Kraft.

Liebe Mutter, Du hast mich immer, ob nah, ob fern, mit Liebe und Fürsorge begleitet. Die ganze Familie ist froh, daß die Wege jetzt doch wieder kürzer geworden sind.

Inmiddels ben ook ik geheel overtuigd dat dit een goede stap naar het westen is geweest en waardeer zeer de Maastrichtse sfeer en collegialiteit. Dan doel ik niet alleen op de relatie met de directe collega's, maar ook op de open relatie met de leden van de Raad van Bestuur, de verpleging, de collega's in de regio en de vele anderen ten onrechte door mij hier niet genoemden.

Ik heb gezegd.

References:

Bertelsen, K (1990). Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. *Gynecol Oncol* 38, 203-209.

Bristow, RE, Tomacruz, RS, Armstrong, DK, Trimble, EL, and Montz, FJ (2002). Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 20, 1248-1259.

Covens, AL (2000). A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 78, 269-274.

Delgado, G, Oram, DH, and Petrilli, ES (1984). Stage III epithelial ovarian cancer: the role of maximal surgical reduction. *Gynecol Oncol* 18, 293-298.

Eisenkop, SM, Friedman, RL, and Wang, HJ (1998). Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 69, 103-108.

Eisenkop, SM, and N.M., S (2001a). Procedures required to accomplish complete cytoreduction of ovarian cancer: is there a correlation with "biological aggressiveness" and survival? *Gynecol Oncol* 82, 435-441.

Eisenkop, SM, and Spirtos, NM (2001b). What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 82, 489-497.

Eisenkop, SM, Spirtos, NM, Montag, TW, Nalick, RH, and Wang, HJ (1992). The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 47, 203-209.

Gabriel, B, Fischer, DC, and Kieback, DG (2002). Molecular mechanisms in signal transduction: new targets for the therapy of gynecologic malignancies. *Onkologie* 25, 240-247.

Griffiths, CT (1975). Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 42, 101-104.

Hacker, NF, Berek, JS, Lagasse, LD, Nieberg, RK, and Elashoff, RM (1983). Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 61, 413-420.

Hacker, NF, and van der Burg, ME (1993). Advanced ovarian cancer. Debulking and intervention surgery. *Ann Oncol* 4 Suppl 4, 17-22.

Hanahan, D, and Weinberg, RA (2000). The hallmarks of cancer. *Cell* 100, 57-70.

Hasenburg, A, Fischer, DC, Tong, XW, Rojas-Martinez, A, Kaufman, RH, Ramzy, I, Kohlberger, P, Orlowska-Volk, M, Aguilar-Cordova, E, and Kieback, DG (2002a).

Adenovirus-mediated thymidine kinase gene therapy for recurrent ovarian cancer: expression of coxsackie-adenovirus receptor and integrins alphavbeta3 and alphavbeta5. *J Soc Gynecol Invest* 9, 174-180.

Hasenburg, A, Fischer, DC, Tong, XW, Rojas-Martinez, A, Nyberg-Hoffman, C, Orłowska-Volk, M, Kohlberger, P, Kaufman, RH, Ramzy, I, Aguilar-Cordova, E, and Kieback, DG (2002b). Histologic and immunohistochemical analysis of tissue response to adenovirus-mediated herpes simplex thymidine kinase gene therapy of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 12, 66-73.

Hasenburg, A, Tong, XW, Fischer, DC, Rojas-Martinez, A, Nyberg-Hoffman, C, Kaplan, AL, Kaufman, RH, Ramzy, I, Aguilar-Cordova, E, and Kieback, DG (2001). Adenovirus-mediated thymidine kinase gene therapy in combination with topotecan for patients with recurrent ovarian cancer: 2.5-year follow-up. *Gynecol Oncol* 83, 549-554.

Hasenburg, A, Tong, XW, Rojas-Martinez, A, Nyberg-Hoffman, C, Kieback, CC, Kaplan, A, Kaufman, RH, Ramzy, I, Aguilar-Cordova, E, and Kieback, DG (2000). Thymidine kinase gene therapy with concomitant topotecan chemotherapy for recurrent ovarian cancer. *Cancer Gene Ther* 7, 839-844.

Hasenburg, A, Tong, XW, Rojas-Martinez, A, Nyberg-Hoffman, C, Kieback, CC, Kaplan, AL, Kaufman, RH, Ramzy, I, Aguilar-Cordova, E, and Kieback, DG (1999). Thymidine kinase (TK) gene therapy of solid tumors: valacyclovir facilitates outpatient treatment. *Anticancer Res* 19, 2163-2165.

Kieback, D, Hasenburg, A, Runnebaum, I, Tong, X, and Fischer, D (in press). Gene therapy of ovarian cancer - state of the art and future perspectives. In *Diagnosis and management of ovarian disorders*, A. Altcheck, Deligdisch, L., Kase, N., ed. (New York, Academic Press).

Mc Gowan, L, Leshner, LP, Norris, HJ and Barnett, M (1985). Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 65, 568-572.

Markman, M, Liu, PY, Wilczynski, S, Monk, BL, Copeland, L, and Alberts, D (2002). Phase 3 randomized trial of 12 versus 3 months of single-agent paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer who attained a clinically defined complete response to platinum/paclitaxel-based chemotherapy. A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group Trial. *Gynecol Oncol* 84, 479.

Neijt, JP, ten Bokkel Huinink, WW, van der Burg, ME, van Oosterom, AT, Willemse, PH, Heintz, AP, van Lent, M, Trimbois, JB, Bouma, J, Vermorken, JB, and et al. (1987). Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 v CP) in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 5, 1157-1168.

Özols, RF (2002). Future directions in the treatment of ovarian cancer. *Semin Oncol* 29, 32-42.

Petricoin, EF, Ardekani, AM, Hitt, BA, Levine, PJ, Fusaro, VA, Steinberg, SM, Mills, GB, Simone, C, Fishman, DA, Kohn, EC, and Liotta, LA (2002). Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 359, 572-577.

Riman, T, Persson, I, and Nilsson, S (1998). Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin Endocrinol* 49, 695-707.

Rose, PG, Nerenstone, S, Brady, M, Clarke-Pearson, D, Olt, G, Rubin, SC, and Moore, DH (2002). A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group Study. Paper presented at: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology.

Runnebaum, IB, and Stickeler, E (2001). Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 127, 73-79.

Schmidt-Matthiesen, H, Bastert, G, and Wallwiener, D (2000). *Gynäkologische Onkologie*, 6 edn (Stuttgart, New York, Schattauer).

Tong, X, Engehausen, DG, Freund, CT, AgoulNIK, I, Oehler, MK, Kim, TE, Hasenburg, A, Guo, Z, Contant, CF, Woo, SL, and Kieback, DG (1999). Comparison of long-term survival of cytomegalovirus promoter versus Rous Sarcoma virus promoter-driven thymidine kinase gene therapy in nude mice bearing human ovarian cancer. *Hybridoma* 18, 93-97.

Tong, XW, AgoulNIK, I, Blankenburg, K, Contant, CF, Hasenburg, A, Runnebaum, IB, Stickeler, E, Kaplan, AL, Woo, SL, and Kieback, DG (1997). Human epithelial ovarian cancer xenotransplants into nude mice can be cured by adenovirus-mediated thymidine kinase gene therapy. *Anticancer Res* 17, 811-813.

Tong, XW, Block, A, Chen, SH, Contant, CF, AgoulNIK, I, Blankenburg, K, Kaufman, RH, Woo, SL, and Kieback, DG (1996). In vivo gene therapy of ovarian cancer by adenovirus-mediated thymidine kinase gene transduction and ganciclovir administration. *Gynecol Oncol* 61, 175-179.

Tong, XW, Engehausen, DG, Kaufman, RH, AgoulNIK, I, Contant, C, Freund, CT, Oehler, MK, Kim, TE, Hasenburg, A, Woo, SL, and Kieback, DG (1998). Improvement of gene therapy for ovarian cancer by using acyclovir instead of ganciclovir in adenovirus mediated thymidine kinase gene therapy. *Anticancer Res* 18, 713-718.

van der Burg, ME, van Lent, M, Buyse, M, Kobierska, A, Colombo, N, Favalli, G, Lacave, AJ, Nardi, M, Renard, J, and Pecorelli, S (1995). The effect of debulking surgery after

induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 332, 629-634.